

Kai Peter Spengler
Dr.med.

**Die räumliche Heterogenität der regionalen Organdurchblutung
des Intestinum unter Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck (PEEP)
bei einem experimentellen Modell des akuten Lungenversagens (ARDS).**

Geboren am 13.01.1962 in Passau
Reifeprüfung am 29.05.1981 in Landau
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 84 bis SS 91
Physikum am 10.09.1986 an der Universität Heidelberg
Klinisches Jahr in Landau
Praktisches Jahr in Schwetzingen / Heidelberg
Staatsexamen am 31.10.1991 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Prof.Dr.med.Drs.h.c. Konrad Meßmer

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen einer Beatmung mit positiv end-expiratorischem Druck (PEEP) und der Therapie mit Noradrenalin (NA) bei akutem Lungenversagen auf die räumliche Heterogenität der Splanchnikusdurchblutung untersucht. Da bisher über die räumliche Verteilung der regionalen Durchblutung in den Splanchnikusorganen nur wenig bekannt ist, wurden erstmalig die Splanchnikusorgane vollständig und hochauflösend (776 Proben / Versuchstier) präpariert und die gewonnenen Daten mit "neuen" Evaluationstechniken dargestellt und analysiert. So wurden neben den Methoden der klassischen Statistik Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen (PDF) und Falschfarbendarstellungen (ROM) zur explorativen Datenanalyse im Splanchnikusbereich eingesetzt. Besonderer Wert wurde dabei auf die Normierung und Quantifizierung der Heterogenität der regionalen Organdurchblutung gelegt, um Referenzwerte für künftige Untersuchungen zu etablieren.

Die Bestimmung der regionalen Perfusion der Splanchnikusorgane erfolgte mit der radioaktiven Microspheres Methode (MS, Durchmesser $16,5\mu\text{m}$), an einem tierexperimentellen Modell. Zunächst wurde in Serie I (2 Hunde) der methodische Fehler (RD_{meth}) durch die simultane Injektion aller 6 von uns in Serie II benutzten Radionuklide bestimmt. RD_{meth} betrug im Mittel für den Magen 5,9%, den Darm 5,2%, die Leber 5,9%, die Milz 5,9% und das Pankreas 4,9%.

Mit der Kenntnis des methodischen Fehlers wurden in Serie II (8 Hunde) die Auswirkungen eines experimentellen ARDS (eARDS), einer Beatmung mit PEEP (10, 15, 20 cm H₂O) und der Therapie mit Noradrenalin (0,1-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) auf die räumliche Heterogenität der Splanchnikusdurchblutung untersucht. Das eARDS wurde durch Injektion von Ölsäure (0,01ml/kg/KG) und durch Gabe von repetitiven Dosen $100\mu\text{m}$ großer Glaskügelchen (0,5g/kg/KG) erzeugt. Die Lungenfunktionsparameter wiesen daraufhin die typischen Befunde eines eARDS auf: der intrapulmonale Shunt (Q_s/Q_t), der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) und der pulmonal arterielle Druck (PAP) waren erhöht ($p < 0,01$). Bei bestehendem eARDS wurden die Versuchstiere stufenweise mit einem PEEP von 10, 15 und 20cm H₂O beatmet. Die Beatmung mit PEEP führte zur Verbesserung der Lungenfunktion durch Rückgang von intrapulmonalem Shunt, arterioalveolärer Sauerstoffdifferenz und Anstieg des arteriellen

Sauerstoffpartialdruckes ($p < 0,01$). Um die hämodynamischen Auswirkungen des durch PEEP verminderten venösen Rückflusses zum Herzen zu reduzieren, wurde der rechtsventrikuläre Füllungsdruck durch autologe isovolämische Bluttransfusion konstant gehalten. Dennoch kam es - ähnlich wie dies auch bei Patienten beobachtet wird - bei Anwendung höherer Stufen von PEEP (20 cm H₂O) zu einem Abfall des HZV und des Schlagvolumens, während der PVR und der systemische Gefäßwiderstand (TPR) zunahm ($p < 0,01$).

Die absolute regionale Durchblutung nahm bis PEEP20 in allen Splanchnikusorganen mit Ausnahme des Dickdarmes ab ($p < 0,05$). Der Blutfluß des Dickdarmes verringerte sich erst nach Gabe von Noradrenalin. Mit zunehmendem endexpiratorischem Beatmungsdruck zeigte die Mucosa des Magens eine Umverteilung der Perfusion von Corpus und Fundus zum Antrum. Im Dünndarm konnte eine Abschwächung des Perfusionsgradienten vom Duodenum zum Ileum beobachtet werden. Die Perfusion der Leber war bis PEEP15 konstant und nahm erst unter PEEP20 ab ($p < 0,05$). Ein Unterschied in der Perfusion einzelner Lebersegmente zeigte sich dabei nicht. Im Pankreas und der Milz ging der RBF erst unter PEEP20 zurück ($p < 0,01$).

Die räumliche Heterogenität der Durchblutung - angegeben als relative Dispersion (RD_{spat}), - war unter Kontrolle im Magen (0,75), der Leber (0,46) und im Dünndarm (0,24) am stärksten, im Pankreas (0,14) und der Milz (0,13) am geringsten ausgeprägt. Unter dem Einfluß von eARDS nahm die Heterogenität der Durchblutung besonders in der Muscularis des Magens (0,40), im Dünndarm (0,26), im Pankreas (0,18) und der Milz (0,14) zu. Nur die Leber (0,38) wurde deutlich homogener durchblutet. PEEP20 führte im Magen (0,68) und Dünndarm (0,25) zu einer Homogenisierung der Durchblutung, während RD_{spat} von Dickdarm (0,32), Pankreas (0,18) und Milz (0,13) unverändert blieben. Die Heterogenität der Leberperfusion stieg unter PEEP20 wieder auf Kontrollniveau (0,44) an.

Die zusätzliche Noradrenalingabe (NA) führte bei allen Splanchnikusorganen mit Ausnahme der Magenmuscularis zu einer deutlichen Abnahme des absoluten regionalen Blutflusses und des prozentualen Anteiles am HZV gegenüber PEEP20 ohne NA ($p < 0,05$). Unter NA-Gabe war die Heterogenität der Perfusion vorwiegend in der Magenmucosa (0,24) und im Dünndarm (0,19) vermindert, während in Magenmuscularis (0,29), Dickdarm (0,29) und Milz (0,12) nur geringe Abnahmen des RD_{spat} beobachtet wurden. In der Leber (0,46) und im Pankreas (0,19) kam es durch die NA-Gabe zu einer leichten Zunahme der Heterogenität der Durchblutung.

Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion eignete sich hervorragend zur explorativen Datenanalyse. So konnten gezielt Informationen über Organuntergruppen aufgespürt werden. Durch die Normierung war auch ein Vergleich der Heterogenität zwischen den einzelnen Versuchserien und zwischen unterschiedlichen Organen möglich.

Die farbkodierten Organkarten eigneten sich zur schnellen optischen Erfassung und Interpretation der Perfusionsmuster. Mit ROM's lassen sich sowohl die absoluten Flußwerte als auch die relativen Flußwerte zwischen der 5. und 95. Perzentile darstellen. Ebenso lassen sich verschiedene Populationen von Durchblutungswerten mit einheitlicher Skala bei Verwendung der relativen Flüsse in einer Grafik darstellen.

Aus den vorgestellten Ergebnissen lassen sich folgende **Schlußfolgerungen** ziehen:

Die MS-Technik stellt ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung der räumlichen Perfusionsheterogenität der Splanchnikusorgane dar. Der methodische Meßfehler war wesentlich geringer als die beobachtete räumliche Heterogenität.

Die Dichtefunktionen eignen sich zur quantitativen Charakterisierung und Beschreibung der Verteilung des relativen Blutflusses unabhängig von der Organ-/ Probengröße. Wegen ihrer Normierung sind sie auch zur explorativen Datenanalyse einsetzbar. Die farbkodierte Darstellung der regionalen Organdurchblutung mit Hilfe der Organlandkarten ist ein semiquantitatives Verfahren, das insbesondere zur visuellen Beurteilung der Heterogenität nützlich ist.

Unter klinischen Bedingungen können die Auswirkungen von PEEP und NA auf die globale und regionale Hämodynamik der Splanchnikusorgane stark variieren. Es kommt unter eARDS, PEEP und NA zu einer Abnahme der absoluten Blutflüsse und zur Umverteilung des HZV zu Ungunsten der Splanchnikusperfusion mit Ausnahme der Leber. Wie aus unseren Ergebnissen hervorgeht führen PEEP₂₀ und NA hauptsächlich zu einer Homogenisierung der Blutflüsse in Magen und Darm. Die Leber war unverändert heterogen, das Pankreas zunehmend heterogen und die Milz gleichbleibend homogen durchblutet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Folgen einer Beatmung mit PEEP bei Vorliegen eines Lungenversagens zu einem Bild ähnlich einer sympathoadrenergen Reaktion führt. Durch zusätzliche Gabe von NA wird dieser Effekt weiter verstärkt.